

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

N°

545

POUR

LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention Médecine)

PAR

M^{me} Zofia KRYCZEWSKA, née MANDELBAUM

Née le 20 Septembre 1912, à Lodz (Pologne)

MÉTABOLISME DE L'ACIDE ASCORBIQUE

AU COURS D'UN

MÉLANOSARCOME DU FOIE

D'ORIGINE CHOROÏDIENNE

Président : M. L. VILLARET, Professeur

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1939

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention Médecine)

PAR

M^{me} Zofia KRYCZEWSKA, née MANDELBAUM

Née le 20 Septembre 1912, à Lodz (Pologne)

MÉTABOLISME DE L'ACIDE ASCORBIQUE

AU COURS D'UN

MÉLANOSARCOME DU FOIE

D'ORIGINE CHOROÏDIENNE

Président : M. L. VILLARET, *Professeur*

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1939

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomic pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LÉVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMATRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	M. VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
Assistance médico-sociale	N...
	HAZARD.
	HOVELACQUE.
	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIÉ.
	VERNE.

Professeurs sans chaire



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE Pathologie chirurgicale.
 BARIÉTY Pathologie médicale.
 BÉNARD (Henri) . Pathologie médicale.
 BERNARD Étienne Pathologie médicale.
 BESANÇON (J.) .. Hydrologie.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD..... Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER ... Pathologie médicale.
 COSTE Pathologie médicale.
 DOGNON..... Physique.
 FEY Urologie.
 FUNCK Pathologie chirurgicale.
 GALLIARD..... Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET. Physiologie.
 DE GENNES Pathologie médicale.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique
 JOANNON Hygiène.

MM.

LACOMME Obstétrique.
 LANTUÉJOUL ... Obstétrique.
 LAROCHE (Guy) . Pathologie médicale.
 LAVIER Parasitologie.
 LELONG Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LÉVY Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI . Neurologie et Psychiatrie
 MÈNÉGAUX Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET Pathologie médicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET .. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 PETIT-DUTAILLIS Pathologie chirurgicale.
 PIÉDELIEVRE .. Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RENARD Ophtalmologie.
 RICHET Physiologie.
 SÉNÈQUE..... Pathologie chirurgicale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT. Physiologie.
 GUÉNIOT..... Obstétrique.
 HEITZ-BOYER .. Pathologie chirurgicale.

MM.

LARDENNOIS... Pathologie chirurgicale.
 LE LORIER Obstétrique.
 NEVEU-LEMAIRE Parasitologie.
 SCHWARTZ..... Pathologie chirurgicale.
 VAUDESCAL.... Obstétrique

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR M. VILLARET

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris
Membre de l'Académie de Médecine
Médecin de l'Hôpital Broussais
Officier de la Légion d'Honneur

Respectueux hommage de reconnaissance pour le grand honneur qu'il nous a fait en acceptant la présidence de cette thèse.

A NOTRE MAÎTRE

MONSIEUR LE DOCTEUR JUSTIN-BESANÇON

Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine de Paris
Chevalier de la Légion d'Honneur

Qui nous a réservé un accueil bienveillant et nous a inspiré le sujet de cette thèse. En témoignage de notre très grande reconnaissance pour les conseils qu'il nous a prodigués.

A MES AMIS

IRÈNE ET JACQUES ROBBINS

Docteur en Médecine

Dont la séparation momentanée n'a fait que renforcer les liens d'amitié profonde qui nous unissent.

FELIKS KON

Nos longues années d'études m'ont permis d'apprécier ses qualités de cœur.

MADAME ET MONSIEUR JACQUES EMILE-ZOLA

Docteurs en Médecine

Qui nous ont entouré de leur affectueuse sollicitude et témoigné si souvent leur amitié.

A TOUS MES AMIS

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ
ET DES HOPITAUX DE PARIS

INTRODUCTION

Le chapitre si singulier des mélanosarcomes a subi à travers les années un développement rapide, corrolaire à l'épanouissement de la clinique, de la chimie biologique et du laboratoire appliqué à la clinique. Depuis les travaux magistraux de LAENNEC, de HANNOT et GIBERT, l'étude de localisations primitives de mélanosarcome (œil, peau) et du symptôme bien caractéristique de la mélanurie, s'est poursuivie avec ténacité et succès en se joignant aux théories portant sur la naissance et transformation du pigment mélanique.

Aujourd'hui le développement de la chimie biologique nous fait voir un nouvel aspect des mêmes problèmes cliniques. Depuis que les questions de chimie biologique se lient aux questions cliniques et donnent naissance aux travaux de laboratoire, les questions cliniques se remanient, présentent un autre aspect, permettent de les étudier plus profondément. Il en découle même d'autres conclusions donnant des possibilités d'une application thérapeutique.

Les travaux sur la vitamine C, et par conséquent sur l'acide ascorbique ont engendré de multiples

recherches et applications cliniques. Ainsi on a démontré la déficience en acide ascorbique dans un grand nombre des cas de maladies infectieuses aiguës et chroniques, on a signalé des insuffisances locales en ophtalmologie et, chose plus intéressante encore, des déficiences dans les processus pathologiques de pigmentation (maladie d'ADDISON, cirrhose bronzée, chloasma).

M. le Professeur VILLARET, inspiré par l'observation de LAEDERICH, a entrepris des travaux de laboratoire dans un cas de mélanosarcome hépatique et a démontré la déficience en acide ascorbique dans cette affection.

Cette constatation de la déficience de ce puissant oxydo-réducteur dans le mélanosarcome du foie, secondaire à la localisation oculaire, nous force à penser à cette double coïncidence :

1. l'acide ascorbique joue un rôle énorme dans les processus physiologiques et pathologiques de la pigmentation ;

2. l'acide ascorbique et ses dérivés semblent avoir une influence sur le mode évolutif des tumeurs cancéreuses.

Nous nous bornerons à mettre ces questions face à face et à les étudier sans tirer de conclusion : mais, nous croyons qu'entrevoir une autre face du problème c'est tracer son développement dans l'avenir.

ETIOLOGIE. ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Le mélanosarcome du foie est une affection pour ainsi dire toujours secondaire, et on peut dire, avec HANOT et GILBERT, qu'il n'existe pas d'observation de tumeur mélanique primitive du foie.

Ces métastases ont pour origine soit une tumeur mélanique de la peau, soit comme dans le cas présent un néoplasme de la choroïde. Cette variété de néoformation maligne, a naturellement été étudiée surtout par les ophtalmologistes, parmi lesquels il faut citer : de GRAEFFE qui en publia la première observation explicite, et pour nous borner aux auteurs français : BRIÈRE, dont la thèse de 1873 est une excellente étude de la question. Plus récemment, LAGRANGE, PANAS, ROCHON-DUVIGNEAUD. Ce néoplasme intra-oculaire prend naissance : sur la membrane vasculaire choroïde, sur le procès ciliaire, sur l'iris, il s'agit essentiellement de sarcomes, soit de leucosarcomes, soit comme dans le cas qui nous occupe, de mélanosarcome, à la fois plus fréquent, plus malin et plus souvent compliqué de métastase hépatique.

La localisation hépatique est la plus fréquente des métastases viscérales. L'homme est plus souvent atteint que la femme, comme pour le cancer choroï-

dien lui-même. TOLEDO Y HERRARTE donne les proportions de 68 % de cas masculins, pour 32 % de cas féminins. Notre malade reste donc dans la minorité des cas.

L'âge est celui du cancer en général, avec maximum de fréquence de 40 à 60 ans : notre malade a 55 ans.

La date d'apparition des métastases hépatiques a été diversement évaluée : on a dit en particulier, que dans les cas de métastases choroïdiennes, elle était souvent tardive de 2 à 6 ans après l'énucléation de la tumeur primitive, contrairement aux métastases des tumeurs mélaniques de la peau qui seraient, elles, beaucoup plus précoces. Cette assertion ne paraît pas exacte. Dans une statistique d'AZIZ portant sur 17 cas, nous voyons que 7 fois la récurrence s'est faite après quelques mois : cinq fois avant 2 ans ; soit 12 cas sur 17 dans les premières années.

A l'inverse, certains auteurs ont avancé que le malade était à l'abri d'une récurrence 3 années après l'énucléation. C'est là également une erreur, et on doit au contraire retenir l'éventualité d'une métastase très tardive après 4 5 et même 9 ans comme dans le cas de ROLLET et BÉRARD, où la localisation hépatique est apparue en absence de toute récurrence locale. Notre malade nous apporte une confirmation de ce fait, puisque, opérée en juillet 1932, elle a présenté les premiers signes de sa détermination hépatique en 1937, au plus tôt, soit cinq ans et quatre mois après l'énucléation de la tumeur primitive.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE : les néoplasmes mélaniques du foie se montrent sous 2 formes : la forme *infiltrée* et la forme *nodulaire*.

L'infiltration est *partielle* ou *totale* ; *partielle*, elle se traduit par le développement de taches grisâtres ou noirâtres disséminées à la surface ou dans la profondeur du parenchyme hépatique ; *totale*, elle est *uniforme* ou *inégale*. Lorsqu'elle est *uniforme*, elle substitue à la coloration normale du foie une teinte sombre qui rappelle celle que l'on observe dans certains cas d'infections paludéennes. Lorsqu'elle est *inégale*, elle donne au foi une apparence granitée due à l'alternance d'amas pigmentaires, d'ilots néoplasiques et de débris parenchymateux.

Dans les *mélanomes infiltrés*, le foie est volumineux, augmenté de poids, de consistance ferme ; sa forme et l'état lisse de sa surface sont conservées. Dans les *mélanomes nodulaires*, les nodosités, distribuées dans les diverses parties du foie, soulèvent par places la capsule fibreuse et la surface du foie apparaît mamelonnée. Ces nodosités ont à la coupe une coloration foncée qui va du gris au noir d'où l'aspect du foie truffé. Parfois, les nodosités restent incolores.

Habituellement arrondies, les nodosités néoplasiques sont nettement arrêtées dans leurs contours et assez souvent délimitées par des capsules fibreuses, blanchâtres, dont elles ne peuvent être énucléées. Leurs dimensions sont variables, d'un pois à celles du poing. La consistance des nodosités est ferme lorsqu'elles sont anciennes, elles se ramollissent, se

creusent de cavités remplies d'une véritable bouillie et parfois s'infiltrant de sang. D'habitude, le foie est en voie de dégénérescence graisseuse. Les voies biliaires habituellement saines sont quelquefois vides et rétractées. Les gros vaisseaux sanguins qui abordent le foie ou qui en partent peuvent être le siège d'une thrombose néoplasique ou d'une métastase sanguine. Les ganglions du hile du foie sont, dans la règle, hypertrophiés et infiltrés du pigment mélanique.

Au point de vue histologique, les néoplasies mélaniques du foie se distinguent en 3 catégories : les mélanomes simples, les mélanosarcomes (globo et fuso-cellulaires), les mélano-épithéliomes.

ETUDE CLINIQUE

1. un œil de verre,
2. un gros foie,
3. et des urines noires, voici ce qui nous frappe dans l'histoire clinique des malades atteints de mélanosarcome du foie.

1. — L'œil de verre

Cette simple expression imagée, destinée à frapper l'esprit, résume dans tout son laconisme toute l'histoire du développement du mélanosarcome oculaire, — aboutissant au terme final de son évolution — à l'énucléation.

Le néoplasme de l'œil, fort bien étudié par des nombreux ophtalmologistes dont les principaux sont de GRAEFE, puis BRIÈRE, LAGRANGE, PANAS, ROCHON-DUVIGNEAUD, débute soit par des symptômes subjectifs tels que les scotomes, soit par des symptômes objectifs : l'œil de chat amaurotique de BEER, constitué par un reflet spécial de la pupille, ou un décollement de la rétine dont la conséquence est l'abolition d'une partie importante du champ visuel.

Puis en deuxième période se constitue un syndrome glaucomateux avec ses symptômes typiques : douleurs d'une très forte intensité, hypertension du globe, et enfin une perte progressive de la vision.

Enfin arrive la troisième période, la plus grave et la plus trompeuse dans toute histoire clinique, celle de l'amélioration fonctionnelle de l'œil, de la disparition des symptômes glaucomateux, mais en même temps celle de la propagation de la tumeur hors du globe oculaire. Bientôt à ce bien-être provisoire du malade, par suite de la disparition des symptômes subjectifs, fait place : l'exophtalmie par protrusion du globe, et par ailleurs, des généralisations qui précèdent de peu l'issue fatale.

Les énucléations de l'œil pratiquées à cette époque n'empêchent nullement l'apparition des récidives locales et des métastases.

2. — Gros foie

La métastase se fixe d'une façon élective dans le foie et l'étude clinique du foie atteint, nous donne un tableau banal d'un foie néoplasique. Elle débute par : des signes indirects : douleur à l'épaule droite etc., des troubles digestifs, l'altération de l'état général.

Le foie s'hypertrophie et très rapidement devient énorme, soit en totalité, soit que l'hypertrophie porte sur un lobe. Il est ptosé par suite de son poids et son diamètre antéro-postérieur est aussi très augmenté, d'où il en résulte qu'il donne souvent le contact lombaire et quelquefois en même temps une scoliose lombaire de court rayon.

La palpation nous révèle une dureté pierreuse en même temps que les bosselures. Cet organe peut se bloquer complètement dans l'hypocondre droit et peut s'accompagner d'une ascite souvent modérée et d'un ictère tardif.

L'altération rapide de l'état général marche de pair avec l'augmentation de volume et, elle est précoce et intense.

La température n'est pas normale ; entre un état subfébrile constant il existe de temps à autre des clochers thermiques, phénomènes observés fréquemment dans la syphilis hépatique.

En résumé il s'agit d'un tableau caractéristique d'une tumeur secondaire du foie, étant donné les antécédents oculaires. Mais rien ne permet d'affirmer

un mélanome sans le troisième symptôme capital, la mélanurie.

3. — La mélanurie

La teinte noire des urines apparaît plus ou moins systématiquement et spontanément après l'émission, où on peut la mettre en évidence, après avoir ajouté quelques gouttes d'acide azotique. Elle traduit l'élimination urinaire du pigment mélanique, et nous fixe sur l'origine primitive de la tumeur, ainsi que sur la nature mélanique de la métastase, puisque normalement ce pigment se trouve au niveau de la choroïde et dans les cellules du corps muqueux de Malpighi. Tandis que dans les tumeurs mélaniques du rein et de la vessie, on le trouve sous forme de granulations figurées, visibles au microscope, il ne se traduit que par sa teinte et les réactions chimiques dans le cas du mélanome hépatique.

Il est certain que les pigments trouvés dans les urines au cours de l'évolution d'une tumeur mélanique proviennent de cette tumeur elle-même, le pigment mélanique est réduit dans l'organisme et le mélanogène ainsi obtenu passe dans l'urine ; la coloration de cette dernière, normale à l'émission, se modifiera à la suite de l'oxydation du mélanogène à l'air libre.

Les réactions chimiques caractéristiques qui distinguent la mélanurie d'une hématurie, d'indicanurie,

d'urobilinurie ou d'alcaptonurie sont contenues dans l'observation 3.

Les récentes recherches faites par le Professeur VILLARET ont démontré : la déficience de l'organisme en acide ascorbique dans le cas du mélanosarcome du foie. Nous verrons plus loin dans le chapitre « l'acide ascorbique, mélanogenèse, cancer », le rôle complexe que joue cet oxydo-réducteur.

ACIDE ASCORBIQUE. MÉLANOGENÈSE. CANCER

Acide ascorbique. Généralités. Apport. Élimination.
Action physiologique. Déficiences.

Si depuis l'antiquité on avait la notion des substances anti-scorbutiques qui n'étaient autres que des éléments végétaux riches en acide ascorbique, le mérite de l'identification de l'acide ascorbique en incombe à SZENT-GYÖRGYI dans ces travaux tout récents, après les travaux de HOLST et FRÖHLICH qui avaient prouvé l'existence d'un facteur anti-scorbutique, ou vitamine C.

L'acide ascorbique est un glucide, qui possède un pouvoir réducteur remarquable sur lequel on a fondé ses principales méthodes de recherche ou de dosage. L'acide ascorbique est un corps fragile qui se détruit facilement en présence d'oxygène. Il est hydrosoluble et de cette propriété dépend tout son métabolisme. Il se présente dans les tissus, les humeurs, sous forme réduite, mais il paraît exister aussi sous forme oxydée. En outre il semble exister sous une forme combinée de 10 à 30 %.

Pour l'extraire, ou pour déceler et doser, on utilise surtout des méthodes chimiques basées sur ses pro-

priétés réductrices. Pour n'en mentionner qu'une, nous citerons celle de MARTINI-BONSIGNORE, mise au point récemment par MENTZER et VIALARD-GOU-DOU. Elle est basée sur la réaction du bleu de méthylène par l'acide ascorbique sous l'influence de la lumière.

Sa répartition est nettement conditionnée par l'activité fonctionnelle plus ou moins grande des tissus ou des organes.

Origine. Absorption

Chez l'homme tout l'acide ascorbique est d'origine exogène et l'origine endogène à partir des sucres n'a pas pu encore être prouvée. Il est absorbé au niveau du tube digestif. Tandis que dans l'estomac, l'acide ascorbique se trouve bien protégé, il est moins stable dans les milieux alcalins, et riches en enzyme, de l'intestin. Dès son introduction dans l'organisme une partie disparaît et ce phénomène est conditionné par sa répartition active dans les processus complexes d'oxydo-réduction de l'organisme qui augmentent encore avec le métabolisme plus ou moins intense.

Elimination

L'acide ascorbique est éliminé avec les urines, mais cette élimination ne commencerait qu'avec un certain taux sanguin. L'évaluation de la quantité quotidienne éliminée est variable suivant les méthodes employées. Elles seraient de l'ordre de 10 à 15 milligrammes chez l'homme adulte dans des conditions

normales en utilisant la méthode du bleu de méthylène directe.

Dosage de l'acide ascorbique par la méthode de MENTZER.

L'administration d'une quantité importante de l'acide ascorbique et sa recherche dans les urines, permet de déceler la carence vitaminique. Alors qu'un sujet normal, soumis à une telle surcharge, élimine aussitôt par les urines une grande partie de l'acide ascorbique qu'on lui fournit en supplément de ses besoins, au cours des états de carence, qui se caractérisent avant l'épreuve par l'absence d'acide ascorbique dans les urines, l'ascorbicurie ne se manifesterait qu'après 4 ou 5 jours de cure, nécessaires à la reconstitution des réserves épuisées.

L'acide ascorbique est dosé dans les urines recueillies pendant les 6 heures qui suivent l'ingestion puis pendant les 18 heures suivantes (l'acidification des urines empêchant la destruction de l'acide ascorbique).

A 2 centimètres cubes d'urine on ajoute : 2 cc. 5 d'acide trichloracétique à 14 %, puis 2 centimètres cubes d'une solution de tampon : citrate de sodium — 30 grammes ; bicarbonate de sodium — 8 grammes ; eau distillée q. s. p. — 200 centimètres cubes et 1 cc. d'une solution : hyposulfite de sodium — 5 grammes ; eau distillée q. s. p. — 100 cc., enfin 0,20 cc. d'une solution de : bleu de méthylène — un gramme ; eau distillée q. s. p. — 10.000 cc. On expose pendant une minute à une lumière de 300 watts et

on compare la teinte avec celle d'un témoin préparé dans ces mêmes conditions, mais additionné de 2 gouttes d'eau oxygénée. Si le bleu de méthylène se décolore on en ajoute par portions de 0,20 cc. jusqu'à obtention d'une teinte identique à celle du témoin.

Le bleu de méthylène ayant été étalonné par rapport à une solution titrée d'acide ascorbique cristallisé, on peut ainsi évaluer la teneur en acide ascorbique réduit de la solution à étudier.

Action

Il paraît surtout fonctionner comme transporteur d'hydrogène, du fait de ses propriétés d'oxydations réversibles en acide déhydro-ascorbique. Son comportement est celui d'un catalyseur d'une série de réactions diastasiques. On croit qu'il a la propriété de désaminer les acides aminés.

Propriétés physiologiques

Il n'est pas toxique. Il a une action inhibitrice sur le rythme cardiaque, provoque l'hypotension artérielle, la vaso-dilatation périphérique. Il a une action générale dans les divers processus fondamentaux communs à tous les tissus et organes, accentuée, surtout dans les processus d'oxydations, et il est en harmonie avec les différentes hormones. Il a une action nette sur le muscle cardiaque et en général sur les tissus conjonctifs et osseux. Mais son action apparaît surtout bien déterminée dans le métabolisme des glucides (travaux de M^{me} RANDOIN et MICHOUX).

Besoin

L'homme, comme le singe et le cobaye, a besoin d'un apport extérieur de vitamine C, puisqu'ils ne peuvent pas eux-mêmes fabriquer cette substance, contrairement à tous les autres animaux. On admet actuellement qu'il faut un certain taux sanguin et une certaine élimination urinaire pour parler d'un état de saturation. (VAN EECKELEN). Il est possible que cette saturation corresponde à la réalisation du *taux normal* qui n'est autre que le taux présenté par tous les organismes synthétisant l'acide ascorbique (GIROUD, LEBLOND, RATSIMAMANGA). Pour cela une dose journalière de 40 à 60 milligrammes serait nécessaire.

Déficiences en acide ascorbique

Des différentes méthodes chimiques ont démontré la déficience en acide ascorbique dans un grand nombre d'affections. C'est le cas de la sclérose en plaques (MARINESCO) et de l'amyotrophie progressive (HIRATA et SUZUKI).

SIWE, THADDEA, WILKINSON et ASHORD, LAEDERICH ont observé une déficience dans la maladie d'ADDISON et ont démontré une action manifeste de l'acide ascorbique. Dans le diabète, on a trouvé une déficience (ARMENTANO et SCHROEDER) et d'autre part STEPP, SCHROEDER et ALTENBURGER ont constaté l'action renforçante de la vitamine C, sur l'insuline. Parmi les maladies du tube digestif on peut

citer l'ulcus gastro-duodéal (ARMENTANO, BOURNE) et les colites (HETENYI). On peut voir aussi cette déficience dans les intoxications : par benzol et dans l'alcoolisme chronique. Il ne faut pas oublier les maladies infectieuses, comme : la diphtérie, la pneumonie (BONHOLTZER, BULLOW et COLL), la typhoïde, l'ostéomyélite, la poliomyélite ; d'une façon générale, au cours de la fièvre (WRIGHT et MAC LENATHAU, BONHOLTZER) on observe une déficience liée peut-être à une consommation accrue de l'acide ascorbique. Il faudrait citer aussi les déficiences locales ou chutes du taux de l'acide ascorbique du cristallin au cours de la cataracte.

Acide ascorbique, agent thérapeutique

En plus de son action antiscorbutique, de son action anti-hémorragique en collaboration étroite avec la vitamine P, son élément synergique, et de son action désensibilisatrice, l'acide ascorbique présente une action certaine dans les processus de pigmentation et une action anti-cancéreuse possible que nous proposons d'étudier dans deux chapitres distincts.

I. — LE PIGMENT MÉLANIQUE ET L'ACIDE ASCORBIQUE.

Métabolisme du pigment. Théories sur sa transformation. Rôle de l'acide ascorbique. Hypothèses. Travaux et observations cliniques.

Les mélanines sont des pigments apparaissant dans l'organisme dans des conditions normales ou pathologiques, elles se caractérisent par la couleur noire ou brune de leurs granulations, et par leur grande résistance à des divers solvants et réactifs chimiques. Elles ont été observées dans presque tous les groupes de la série animale. Leur siège habituel est le tégument où on les rencontre soit dans l'épiderme soit dans le tissu conjonctif sous-jacent. Les poils leur doivent leur coloration. Les mélanines ont aussi des rapports constants avec les organes des sens et plus particulièrement avec l'organe visuel au niveau de la chorôïde et de la rétine où elles sont généralement désignées sous le nom de fuscine. Ces pigments sont le plus souvent intra-cellulaires. Les mélanines apparaissent dans certains produits de sécrétion ou certaines humeurs : dans la sueur, les larmes ou l'urine.

La formation de la mélanine a été successivement imputée à des diverses substances : d'abord au pigment sanguin, puis au pigment ocre, enfin aux bases puriques. Actuellement il est démontré qu'il s'agissait d'erreurs d'interprétation. On sait aujourd'hui que les mélanines dérivent de produits des désintégration des substances protéiques.

C'est à la suite de la découverte des diastases amenant le noircissement des sucres de végétaux que des nombreux auteurs ont voulu expliquer la mélanogénèse.

BERTRAND montre que le noircissement observé était dû à l'action d'un ferment agissant sur la tyro-

sine par oxydation, il nomma ce ferment la tyrosinase. La tyrosinase est capable d'oxyder les amines et les acides aminés. Les colorations obtenues *in vitro* sont variables suivant le corps qui est oxydé.

La teinte noire caractéristique de la mélanine, d'après l'ensemble des recherches, paraît surtout être le fait de composés renfermant à la fois des fonctions phénols et amines (exemple : tyrosine, tyramine, adrénaline libre),

Pendant que les uns cherchaient le mode de formation des mélanines *in vitro*, d'autres tâchaient de trouver chez les animaux des ferments susceptibles d'oxyder la tyrosine ou d'obtenir expérimentalement la mélanine. Plusieurs auteurs tels que DEWITZ, GESSARD, STEICH, WANTIG, VON FÜRTH ont trouvé dans une série d'insectes, invertébrés et vertébrés la présence de tyrosine. Mais il fallait également mettre en évidence le corps sur lequel le ferment était capable d'agir. Chez les insectes (VON FÜRTH et SCHNEIDER) ils ont trouvé un chromogène, chez les crustacés et les mammifères on a pu trouver la tyrosine libre ou associée à d'autres acides aminés.

En 1917, BRUNO BLOCH a obtenu une pigmentation mélanique en traitant la peau humaine, en état de survie, par la di-oxyphényl-alanine (« dopa » par abréviation). En contrôlant à l'aide d'un microscope, il a constaté que le processus n'avait lieu qu'à des endroits et chez des individus normalement capables de former du pigment. Le ferment serait non pas une tyrosinase, mais une dopa-oxydase, qui agirait sur des

substances de déchet qui seraient éliminées sous forme de pigment.

Si certains auteurs se sont élevés contre les idées de BLOCH en disant qu'il n'est nullement utile de distinguer une dopa-oxydase d'une tyrosinase et que le « dopa », est une substance très labile se transformant même spontanément à l'air en pigment noir, l'idée de la participation des ferments dans la mélanogénèse humaine est restée. Nous verrons plus loin les faits qui s'opposent à l'hypothèse de BLOCH.

Voici les lignes générales de la mélanogénèse telle qu'on la voit actuellement : la mélanogénèse est dans la majorité des cas un processus fermentatif. En présence d'oxygène libre, une oxydase spécialisée agit sur un récepteur pour le transformer en mélanine. C'est une tyrosinase qui agit ainsi dans la majorité des cas, mais on pense que d'autres oxydases peuvent jouer un rôle dans certains cas de mélanogénèse ; ces oxydases auraient une localisation précise dans les cellules pigmentaires. On a attribué de plus en plus d'importance à la concentration en ions H du milieu où a lieu la réaction. Une légère alcalinité est indispensable à l'action du ferment sur la précipitation de la mélanine. En ce qui concerne les accepteurs ou substances mélanogènes, il s'agit toujours d'un composé possédant un noyau aromatique pourvu de fonctions phénols et amines. Ces composés se forment au cours de la désintégration des matières protéiques.

Quant à l'interprétation de la production anormale

de la mélanine, il existe une quantité d'hypothèses : production exagérée de l'accepteur qui provoque l'excès de pigmentation ; modification de la réaction du milieu, et enfin l'accumulation des produits de désintégration dans la peau et leur transformation en mélanine sous l'influence d'une tyrosinase, lorsque les glandes surrénales voient leur activité diminuer.

Voici les faits qui semblent contester la théorie de BLOCH et celle des ferments en général : On n'a jamais extrait de « dopa » ni de « dopase » de la peau humaine et d'ailleurs OPPENHEIMER conteste l'existence d'un ferment spécifique de la di-oxy-phényl-alanine. Le rôle du soufre mis en évidence par LOEPER n'est pas éclairci par l'hypothèse de BLOCH. Et enfin LIGNAC a obtenu de la mélanine par forte irradiation ultra-violette des fragments de la peau ayant séjourné un an dans du formol ou ayant subi une ébullition de dix minutes, ce qui infirme l'hypothèse d'une fermentation.

A l'heure actuelle il semble plus raisonnable d'admettre la théorie de ROPSHAW basée sur l'expérience suivante :

Dans des conditions de pH et de température déterminés il a mélangé une solution de protamine extraite de la peau et une solution de glutathion réduit. Après 48 heures, il a obtenu un précipité noir de mélanine. Pour GROSSMANN, DYCKERHOFF et EIBLER c'est la cystéine qui est l'agent réactionnel du glu-

thation. Elle agirait en s'oxydant en cystine qui oxyderait la protamine.

Plus récemment encore HOPKINS et MORGAN ont démontré que l'héxoxydase de SZENT-GYÖRGYI isolée des feuilles de moutarde ou de chou n'oxyde pas le glutathion réduit, s'il est seul, mais l'oxyde entièrement en présence d'acide ascorbique. Chacun sait que l'acide ascorbique et son premier dérivé d'oxydation, l'acide déhydroascorbique, forment un équilibre réversible qui confère au milieu un potentiel d'oxydo-réduction important. La vitamine C serait donc un co-ferment d'oxydation du glutathion.

Citons enfin les travaux d'ABDERHALDEN : l'acide ascorbique inhibe l'oxydation de la « dopa » et de l'adrénaline ; la tyrosinase n'est plus capable d'oxyder la tyrosine en pigment noir en présence d'acide ascorbique.

En présence d'une déficience en vitamine C dans le mélanosarcome du foie, c'est-à-dire en présence d'une consommation extraordinaire d'acide ascorbique dans un cas de mélanogenèse intense on peut tirer deux conclusions : *la première* : on peut dire en se basant sur la théorie de BLOCH et les travaux d'ABDERHALDEN, que l'acide ascorbique est un moyen de défense contre l'oxydase, et s'épuise dans la lutte pour l'organisme. *La deuxième* : en s'appuyant sur les travaux de HOPKINS et MORGAN, on peut considérer l'acide ascorbique comme co-ferment de glutathion, il serait donc un agent de mélanogenèse.

Son action dans les processus de pigmentation

physiologique et pathologique a été mise en évidence dans de multiples travaux et observations cliniques.

Les travaux de SHADE, basés sur les observations de SZENT-GYÖRGYI et des recherches de HOFF, consistant en irradiation de la peau, divisée en surfaces bien déterminées, par le soleil de montagne sans administration et avec administration d'acide ascorbique par voie buccale et intraveineuse, ont démontré avec un contrôle photographique que la pigmentation des différentes surfaces après l'administration de la vitamine C, pendant dix jours, était moins prononcée, que celle des surfaces irradiées sans administration de la vitamine C.

Les observations cliniques en faveur de l'arrêt de la formation du pigment par l'acide ascorbique sont multiples. L'acide ascorbique a été employé avec succès pour la dépigmentation de la maladie d'Addison (SZENT-GYÖRGYI, SZULE), de même dans la cirrhose bronzée (LAYANI, RAVINA, DOMART et ORENSTEIN). MORAWITZ a remarqué la disparition d'une pigmentation rappelant le chloasma chez une patiente ayant une entérocolite et qui recevait une grande quantité du jus des fruits pour ses lésions scorbutiques.

Ainsi le rôle de l'acide ascorbique ayant été démontré dans des processus physiologiques et pathologiques, on peut se demander si la déficience de cet acide ne provoque pas une production intense de la mélanine, surtout si cet acide est détruit activement au cours des phénomènes intenses d'oxydo-réduction

survenant au niveau de la tumeur dans le cas de mélanosarcome de l'œil à métastase hépatique.

2. — ACTION DE L'ACIDE ASCORBIQUE SUR LES TUMEURS CANCÉREUSES. — Une série des communications scientifiques publiées de 1935 à 1939 par BÉRARD, ARLOING, MOREL, JOSSERAND et PÉRROT, a démontré une action modificatrice certaine de l'acide ascorbique et de ses dérivés sur les néoformations malignes. Si les auteurs ont signalé l'activation que l'acide ascorbique pur, détermine sur les tumeurs, ils ont démontré par contre l'action de désinfiltration manifeste et de désinfection de ses sels solubles ferreux et ferriques, associés au sodium et calcium.

Si les complexes ferroso-ferrico-sodiques employés, sont des dérivés de l'acide ascorbique lui-même, ces heureux effets s'accompagnaient d'œdèmes péri-tumoraux transitoires, mais par contre si c'était son premier produit d'oxydation réversible, c'est-à-dire de l'acide déhydro-ascorbique, ils étaient moins marqués et beaucoup moins durables.

Pour parer à ces inconvénients, les auteurs ont changé les métaux par la substitution du fer par le cuivre ou le titane, et du sodium par le calcium. A chaque changement du métal on observait une reprise d'action et les effets ont été sensiblement analogues. Considérant que les métaux n'intervenaient qu'en accentuant les propriétés du support organique, c'est-à-dire de l'acide ascorbique, ils ont dirigé leurs recherches vers un dérivé d'oxydation de la

vitamine C, qui est l'acide déhydroascorbique.

Après de multiples recherches les auteurs ont remarqué en employant le nouveau complexe : de la désinfiltration et de la désinfection des lésions avec une réduction en masse et une diminution sensible des douleurs, une amélioration de l'état général, une reprise de l'appétit, un gain de poids.

S'il paraît démontré que les dérivés de l'acide ascorbique agissent en supprimant certains éléments infectieux péritumoraux par les propriétés oxydo-réductrices et modificatrices des activités fermentaires, l'action sur les cellules cancéreuses elles-mêmes ne paraît pas encore démontrée à l'heure actuelle. Les recherches continuent dans cette voie, mais néanmoins il semble que l'application des dérivés de l'acide ascorbique peut être effectuée dès aujourd'hui en vue d'une stabilisation, soit même d'une régression de la tumeur pouvant permettre une opération de cas primitivement inopérables.

OBSERVATIONS

Nous donnons dans ce chapitre quelques observations pour mettre en évidence le développement clinique du mélanosarcome du foie et l'étude détaillée de la mélanurie, de ses réactions chimiques, mais nous n'avons qu'une seule observation qui démontre la déficience de l'organisme en acide ascorbique, étant donnée la nouvelle orientation des travaux et la rareté du mélanosarcome du foie.

Le hasard a bien voulu que toutes les observations caractéristiques que nous citons ici portent sur des femmes, mais néanmoins la statistique générale démontre une plus grande fréquence du mélanosarcome du foie chez les hommes.

OBSERVATION I. — Résumée.

(L. LÉVI : *Bull. Soc. anat.*, Paris, décembre 1893).

La nommée L. G..., âgée de 65 ans, journalière, entre le 18 décembre 1893 à l'hôpital Broussais.

Les antécédents héréditaires ne révèlent rien de notable.

Les antécédents personnels. A 58 ans, elle se mit à tousser et a présenté des troubles gastriques. Il y a quatre ans, de violentes douleurs dans l'œil gauche. Il y a 3 ans, extirpation de l'œil. Fin août 1893, vives douleurs dans l'épigastre

et dans l'hypocondre droit. Tuméfaction de la région épigastrique : à ce moment, elle fut prise de dégoût pour la viande et les aliments gras. A son entrée dans le service, le 18/12/1893, le visage est amaigri, les traits tirés, les lèvres décolorées, les conjonctives ictériques. Amaigrissement très marqué des membres supérieurs, de la face et de la partie supérieure du tronc qui contraste avec le développement anormal de l'abdomen et des membres inférieurs. Le foie est considérablement hypertrophié. Sa consistance est dure, ligneuse. A la palpation, au niveau de la région ombilicale du côté gauche, une encoche qui sépare les deux lobes. Dans la fosse iliaque droite, on sent une masse dure inégale et bosselée, du volume du poing, qu'on rattache à la tumeur. A la pression le foie n'est pas douloureux. Il n'existe pas d'ascite appréciable. Splénomégalie. Diminution de l'appétit, avec fausse envie de manger. Soif vive, langue sèche, vernissée. Digestions difficiles. Les vomissements, très abondants au début, ont disparu. Selles blanchâtres. Les urines sont peu abondantes, d'une coloration bleue très foncée. Ni albumine, ni sucre. Au spectroscope raie d'urobiline. Par l'addition à l'urine de l'acide nitrique, on obtient la réaction de la mélanine : les urines deviennent noires.

Le 25/12 son état s'est aggravé, l'œdème des membres inférieurs augmente avec prédominance du côté droit. La malade meurt le 26.

Autopsie : A l'ouverture du corps, on voit les poumons refoulés à la partie supérieure du thorax. Il existe un épanchement séro-sanguin d'environ 500 grammes. Le foie présente une hypertrophie considérable. Il remplit l'hypocondre et le flanc droits, la fosse iliaque droite, l'épigastre et la région ombilicale qu'il déborde de trois travers de doigt, l'hypocondre et une partie du flanc gauches. Au niveau du bord inférieur du lobe droit se rattache, une masse qu'on sentait dans la fosse iliaque. Le poids total est de 7 kg. 400.

Le lobe droit est de beaucoup le plus hypertrophié. Ses dimensions sont : verticalement : 35 centimètres ; transversalement : 25 centimètres ; dimensions antéro-postérieures : 9 cm. 5.

Face antérieure : la partie supérieure présente par places, de volume d'un grain de millet, des taches et nodules jaunâtres. D'autre part, on trouve des nodules saillants de volume d'une petite noix d'une coloration noire. A la partie inférieure, enchâssée dans le foie, dont il se distingue par la coloration, on voit un noyau énorme faisant saillie de coloration gris noirâtre, granité. Cette séparation entre les deux substances se voit sur toute l'étendue du lobe droit : partie inférieure transformée toute entière en néoplasme infiltré, partie supérieure parsemée de taches et nodules jaunes et noirs.

Dans la partie supérieure, on aperçoit des masses mélaniques dont certaines sont multilobées, de volume d'un œuf. A côté, ce sont seulement des taches mélaniques. On trouve sur la coupe, à côté des noyaux mélaniques, les noyaux jaunes, durs au doigt. Les uns isolés, très petits, les autres cohérents, volumineux. Les uns et les autres représentent toutes les phases de développement. Il en est quelques-uns qui, sur un fond jaune, présentent des taches noires avec un centre noir et déprimé, et semblent indiquer un début de transformation.

Le lobe gauche : beaucoup moins hypertrophié que le droit. Il est comme divisé en deux parties par une ligne oblique qui, partant de l'extrémité supérieure de ce lobe, irait se terminer au niveau de la partie moyenne du bord gauche. Ses dimensions sont : Verticalement : 23 centimètres. Transversalement : 17 centimètres. Quant à l'épaisseur, elle varie suivant les deux parties séparées par notre ligne. Au-dessous de cette ligne, il existe une véritable saillie de coloration gris-noirâtre. D'ailleurs, remarquons que le lobe droit déborde de 12 centimètres le gauche, et c'est dans

cette partie débordante seule, que les altérations sont moins marquées. Au-dessus de cette ligne oblique, existe une partie peu épaisse, atrophiée avec des granulations plus ou moins volumineuses séparées par du tissu conjonctif, mais encore là, la coloration est noirâtre, parsemée de nodules jaunâtres.

La masse qui se rattache au lobe gauche recouverte par celui-ci, semblait être la rate volumineuse adhérente au néoplasme. Mais la rate normale se retrouve sans rapport avec elle. Cette masse est molle, rouge noirâtre, donne au râclage un suc noir comme de la mélasse, d'une odeur un peu particulière et ne présente dans sa structure macroscopique que quelques travées fibreuses. Elle renferme quelques noyaux durs. Appendue au lobe gauche la masse semble être en continuité avec lui. Mais la coupe longitudinale du pédicule montre une cloison fibroïde séparant les deux organes. La partie du lobe gauche adjacente à la masse présente une dégénérescence analogue à celle qui vient d'être décrite ; le tissu hépatique n'est pas reconnaissable à ce niveau. Il fait place à des lobules inégaux serrés les uns contre les autres, d'apparence mélanique et dépourvus de structure visible.

A la région postérieure, l'aspect général est le même : taches noirs, bleu ardoise. Nodules noirâtres.

Les autres organes présentent à des degrés divers des taches ou nodules de généralisation mélanique (en surface).

OBSERVATION II. — Résumée.

(BRICAUT : *Bull. et Mém. de la Soc. anatomique de Paris*, 1910, 2, p. 120-122).

La malade âgée de 52 ans, entre en novembre 1909 à l'hôpital Saint-Antoine pour des douleurs abdominales, des vomissements et une faiblesse générale qui remontaient à 4 mois. Anorexie progressive, surtout marquée pour la vian-

de et les graisses, accompagnées de douleurs gastriques, de ballonnement et de somnolence, puis peu à peu intolérance stomacale tel qu'elle vomit après chaque repas, soit immédiatement, soit plusieurs heures après. En même temps, son ventre grossissait et ce fait contrastait avec l'amaigrissement général très accusé depuis le commencement de ces troubles.

Pas de constipation, ni de diarrhée ; pas d'épistaxis, ni hématomèse, ni mélæna.

Antécédents : En mars 1908 elle a été opérée d'un glaucome de l'œil gauche et a subi ensuite l'énucléation de l'œil.

Examen. La malade est subictérique. Pas d'œdème des membres inférieurs. L'abdomen augmenté de volume ; légère circulation collatérale vers le flanc droit. Pas d'ascite. Le foie est tuméfié : sa limite supérieure atteint le mamelon ; sa limite inférieure s'étend à trois travers de doigts au-dessous du rebord costal ; son bord inférieur est mousse, dur, et présente vers la ligne médiane une encoche très nette ; il semble qu'il existe vers la gauche une deuxième encoche répondant à l'union du foie et de la rate, ce dernier organe paraissant hypertrophié.

Les selles peu colorées, de consistance normale. Les urines sont rares, fortement teintées ; brun-noirâtre. Pas de pigments biliaires normaux, ni d'indican, ni d'albumine ; la teinte spéciale de ces urines est due à de la mélanurie.

Le cœur normal. Poumons en raison de l'obscurité respiratoire et de la matité qui siègent aux bases du poumon, une ponction exploratrice est pratiquée, mais elle ne ramène pas de liquide.

La température entre 37° et 38°5. Disparition des vomissements, douleurs sourdes vers l'hypocondre et le flanc droit ; la dyspnée augmente sans signes stéthoscopiques. L'ictère fonce, mais affecte une disposition très particulière : il est limité à la moitié sus-ombilicale du corps et très atténué au-dessous de l'ombilic. L'œdème de la région lombaire

et des membres inférieurs ; une épistaxis ; le pouls est faible, l'insomnie persistante. A la palpation, le foie a augmenté de volume, sa limite inférieure s'étant abaissée de 1 à 2 travers de doigt.

Le 13 décembre, la malade succombait sans phénomènes nerveux. Chez cette malade la notion d'antécédents oculaires, jointe à la présence d'un gros foie avec mélanurie devait faire porter le diagnostic de sarcome mélanique.

L'Autopsie. Les seules lésions intéressantes siégeaient au foie. Par ailleurs pas de généralisation de tumeur mélanique.

Le foie pèse 7 kgs 800 ; son volume et son aspect noirâtre attirèrent l'attention. Il présente nettement une incisure profonde de son bord antérieur, comme le faisait présumer la palpation, mais le lobe gauche est hypertrophié de telle façon que se trouvant à l'étroit dans l'abdomen, il se plisse légèrement, d'où une encoche nouvelle, ce qui à la palpation faisait faussement penser à une 2^e incisure siégeant entre le foie et la rate.

La rate est lisse, ne semble pas notablement hypertrophiée.

En coupe, on trouve le même aspect granité ; le pigment se dépose massivement par places, et de préférence à la périphérie des noyaux ; chez certains cependant il apparaît également au centre. L'examen histologique a confirmé le diagnostic de sarcome mélanique.

OBSERVATION III. — Résumée.

(DUMITRESCO, MANTE, DUBUGEA, STOIA et IONESCO-CRAIOVA, de Bucarest).

N..., 48 ans. La malade entre dans notre service le 23/9/1930, pour une tumeur hépatique avec des urines noires et grand amaigrissement.

Antécédents : Le 29/2/1929 énucléation du globe oculaire

gauche pour une tumeur mélanique appartenant à la chambre postérieure.

Historique : Le 29/2/1929 : tuméfaction dans l'hypochondre droit, qui, sans être douloureuse, était assez développée et dure à la palpation. Peu de temps après, ses urines deviennent noires comme de l'encre, et cette teinte existait à l'émission même.

Etat actuel : Le 23/9/1930, la malade très affaiblie présente, à l'inspection des téguments thoraco-abdominaux, des nodules sous-cutanés, mobiles et d'aspect noirâtre.

Le foie, très augmenté de volume, dépasse largement les côtes. Son bord antérieur est perçu à la palpation de la fosse iliaque droite. Sa surface convexe, légèrement irrégulière, n'est pas douloureuse à la palpation. Pas d'ascite.

Appareil respiratoire : Matité à la base avec signe de sou positif. La ponction fournit un liquide pleural sanguinolent. Rien d'appréciable du côté des autres organes.

Les urines ont une coloration noire comme de l'encre ; cette coloration est constatée à l'émission même.

Le 5/10 : apparition d'une tuméfaction douloureuse sur la trajet de la 2^e côte, au-dessous de la clavicule gauche (métastase costale).

Le 10/10, œdèmes d'abord localisés aux membres inférieurs, qui envahissent ensuite les membres supérieurs et la face. A l'examen des urines, pas d'albumine.

Le 21/10, la matité hépatique mesure, sur la ligne mamelonnaire, 28 centimètres de hauteur. La malade succombe, dans un état de grande cachexie, le 14/11/1930.

Examens de laboratoire.

1. — *Les urines*, étaient oliguriques et noires. La densité : 1021 et 1026. Les réactions que nous avons exécutées plusieurs fois pour voir s'il ne s'agissait pas d'hématurie, d'indicanurie, de chlorurie ictérique, d'urobilinurie ou d'alcaptonurie, sont restées toujours négatives.

Nous avons cherché ensuite la mélanine et la mélanogène

à l'aide des réactions de THORMÄHLEN (1), de BRAHU (2), ou de l'eau bromée. Les trois réactions se sont montrées positives. La diazo-réaction d'EHRlich, s'est montrée toujours positive.

Chlorures : 14 gr. 25 pour 1000 le 27/10 ; 8 gr. 19 pour 1000, le 12/11.

Urée : 41 grammes pour 1000 le 27/10 ; 29 grammes pour 1000, le 12/11.

Pas d'albuminurie. Pas de cylindrurie. En somme : mélanurie, oligurie, densité élevée, diazo-réaction positive, absence de granulations mélaniques.

2. — *Le sang* : une coagulabilité retardée, rétraction du caillot excessivement lente et réduite. La réaction de THORMÄHLEN et la diazoréaction, recherchées trois fois les 13, 16 et 23/10, dans le sérum, négatives. Nous n'avons pas trouvé de leucocytes mélanifères.

Le 5/10 : Urée = 0,38. Réaction de Bordet-Wassermann : négative.

Le 16/10 : Réserve alcaline = 60,5. Pigments et sels biliaires absents.

Le 25/10 : Choline = 0,94. Urée = 0,38. Pigments et sels biliaires absents.

Le 6/11 : Inoculation au lapin de 2 centimètres cubes de sérum dans la veine marginale de l'oreille et 1/2 centimètre cube sous la peau : le lapin meurt quarante jours plus tard sans présenter aucune lésion appréciable à l'autopsie. L'urine du lapin, examinée quotidiennement, n'a jamais présenté, ni la réaction de THORMÄHLEN, ni la diazo-réaction, ni la coloration noire caractéristique de la mélanurie.

(1) 5 cc. d'urine + 5 gouttes de nitro-prussiate de Na à 10 % ; on ajoute KOH 3-4 gouttes = coloration rouge qui après l'addition de quelques gouttes (10) d'acide acétique devient bleue.

(2) On fait bouillir l'urine en présence d'une solution saturée à chaud et refroidie de persulfate de K ; l'urine, devenue complètement noire, précipite si on acidifie par HCl.

Autopsie. Nombreux nodules noirâtres sous-cutanés, facilement détachables. Articulations chondro-costales tachetées de points noirs, d'aspect bigarré (métastase). La 2^e côte gauche dans la région sous-claviculaire est remplacée sur une étendue de 2 centimètres par une métastase mélanique ovoïde, molle, noire et du volume d'un œuf d'oie.

Foie : est d'aspect géant, pèse 8.200 grammes. L'augmentation du foie s'est effectuée symétriquement pour toutes les parties de l'organe. La couleur du foie était noire, luisante à la surface, granitée à la section.

Au microscope la tumeur apparaît irrégulièrement fasciculée.

Les mitoses sont peu nombreuses. Les cellules sont fusiformes et groupées en longs faisceaux séparés par de minces bandes de tissu conjonctif, et donnent aux coupes transversales une disposition alvéolaire. Les granulations mélaniques sont très bien mises en évidence sur les coupes faites dans les métastases récentes. Les mêmes cellules fusiformes pigmentées ont été trouvées dans la tumeur mélanique du globe oculaire, extirpée il y a plus d'un an.

OBSERVATION IV. — Inédite.

Service du Professeur VILLARET, hôpital Broussais.

La malade, M^{me} G..., âgée de 55 ans, cuisinière, entre dans le service le 2 avril 1938 pour un tableau d'asthénie grave, d'amaigrissement, qui vient s'enrichir depuis quelque temps d'un facteur douloureux.

Antécédents. Dès novembre 1937 la malade accuse trois ordres de troubles : digestifs, douloureux et généraux. En effet l'appétit a peu à peu diminué pour aboutir progressivement à une anorexie globale avec digestions lentes et pénibles, état nauséux avec vomissements irréguliers, mais fréquents. D'autre part, surtout à cette date, la douleur

s'est installée et, fait curieux, se localise au début presque exclusivement au niveau de l'épaule et de l'omoplate droites. Puis tout en gardant son irradiation scapulaire, la douleur va se préciser dans l'hypocondre droit, devient sourde et depuis une semaine a atteint son maximum d'intensité (fin mars 1938). Parallèlement l'état général décline progressivement : l'asthénie est marquée, l'amaigrissement progressif avec un certain degré de fonte musculaire, le facies est pâle, légèrement subictérique.

C'est alors que la malade entre à l'hôpital.

L'examen pratiqué dans le service le 6 février 1938 montre l'existence d'un gros foie dur, irrégulier et douloureux.

1. — *Gros foie.*

La percussion renseigne sur : son bord supérieur certes un peu ptosé, sa limite inférieure descend bas dans la cavité abdominale.

La palpation surtout va montrer que cette limite inférieure est à 7 cm. 5 de l'appendice xyphoïde sur la ligne médiane, où le bord inférieur est fortement marqué d'une encoche limitant les lobes droit et gauche, puis oblique fortement en bas et à droite pour atteindre sur la ligne verticale tracée à 10 centimètres à droite de la ligne, 11 centimètres du rebord costal.

Donc augmentation de volume prédominant au lobe droit. Mais surtout

2. — *Foie dur et irrégulier.*

La surface est semée de nodules enchassés dans le parenchyme, assez nombreux et de volume variable. Le bord inférieur est coupé vers son $1/4$ droit d'une masse dure, arrondie, de 7 à 8 centimètres de diamètre, et fait essentiel, mobilisable, représentant : peut-être un gros noyau péritonéal indépendant du foie, soit une atteinte néoplasique massive de la vésicule biliaire.

3. — *Foie douloureux, mais irrégulièrement, décrivant*

des zones très douloureuses voisinant avec d'autres insensibles. Par ailleurs ce foie n'est pas fixé et se mobilise dans les grandes inspirations.

D'autre part enfin cette hépatomégalie irrégulière s'accompagne d'un léger subictère des conjonctives et d'une légère ascite. On a pu prélever un peu de ce liquide dont l'examen montre un taux de protéines à 17,54 et le rapport sérine/globuline = 0,83. Pas de splénomégalie.

4. — Enfin l'évolution a permis de juger d'une augmentation progressive et rapide de volume de ce foie. Les mesures prises d'après deux graphiques, pris l'un le 6 avril, l'autre le 22 mai, montrent l'augmentation d'après deux verticales : l'une médiane-distance entre l'appendice xyphoïde et bord inférieur du foie : le 6 avril de 7 cm. 5, le 22 mai de 12 cm. 5 l'autre sur la verticale menée à 10 centimètres à droite de la ligne médiane-distance entre le rebord costal et le bord inférieur du foie : le 6 avril de 11 centimètres, le 22 mai de 17 centimètres.

En résumé : un gros foie dur, marronné, douloureux, augmentant de volume rapidement, évoque la possibilité d'une tumeur néoplasique secondaire. Et ici on possède un élément étiologique de valeur considérable, c'est l'énucléation de l'œil droit pratiqué en juillet 1932 pour une tumeur mélanique.

Et en effet, les urines par ailleurs peu abondantes et foncées, noircissent sous l'action de l'acide nitrique nitreux. Cette mélanurie permet de poser le diagnostic de mélanosarcome du foie à point de départ oculaire.

L'examen complet va chez cette malade préciser l'état des autres appareils, rechercher l'existence possible d'une métastase.

L'appareil cardio-vasculaire : Cœur : rien à signaler. Tension artérielle : 12,5-7,5. La pression veineuse : 11. La réaction de Bordet-Wassermann dans le sang est négative. Urée

sanguine : 0 gr. 21. Sérine /globuline : 0,65. Formule sanguine : globules rouges : 3.090.000, globules blancs : 10.000.

Poumons : submatité, quelques râles de bronchite à la base gauche.

Appareil digestif : malgré la notion de quelques selles noîrâtres ayant pu évoquer un mélæna, l'exploration radioscopique et radiographique n'a pas découvert d'élément suspect de néoplasie digestive.

Squelette : une fracture du poignet gauche datant de mars 1936 a fait pratiquer un examen radiologique, sans résultat intéressant. De même que l'exploration de la colonne lombaire, qui montre simplement une scoliose limitée à concavité droite.

Réflexes : normaux. Pas de taches mélaniques cutanées. Pas d'adénopathie sus-claviculaire.

Evolution : depuis son entrée à l'hôpital, deux facteurs évolutifs sont intéressants : l'état général, l'accroissement en volume du foie.

Etat général est de plus en plus alarmant : amaigrissement marqué, asthénie extrême, sueurs ; température très irrégulière avec clochers à 39°, pouls accéléré, oligurie croissante, mé'anurie d'emblée spontanée sans qu'on ait recours à l'acide nitrique, langue saburrale, digestions pénibles, selles parfois décolorées, souvent diarrhéiques, pas de signes d'hypertension portale.

Radiographie de l'estomac : il n'y a pas actuellement d'anomalie radiologique de l'estomac. Peut-être une légère compression de la petite courbure.

Radiographie du côlon : remplissage rapide de tout le cadre colique. L'angle droit est abaissé et refoulé par le foie. Le cæcum, masqué par l'angle hépatique et sigmoïde est difficilement explorable, mais il ne semble pas y avoir de lésion organique du côlon actuellement décelable.

Radiographie de la colonne dorso-lombaire : pas d'image de métastase.

Radiographie de l'avant-bras : les clichés ne montrent aucune trace de fracture ancienne. Image normale.

Radiographie des poumons : augmentation de la visibilité du dessin pulmonaire surtout marquée a droite et plus particulièrement dans la région péri et sous-hilaire.

Examen du sang :

Globules rouges	3.090.000
» blancs	10.700
Hémoglobine	65 %
Polynucléaires neutrophiles = 84 %	} granulocytes
» éosinophiles = 1 %	
» basophiles = 6 %	
Myélocytes = 2 %	} agranulocytes
Lymphocytes = 1 %	
Monocytes = 12 %	

Examen des urines après injection dans la circulation, chaque jour, des quantités croissantes d'acide ascorbique nous a permis de suivre l'élimination dans les urines en le dosant suivant la méthode de MENTZER :

Date	Ac. ascorbique injecté	Élimination dans les 24 h. qui suivent l'injection	Élimination %
—	—	—	—
Mai 1938			
2	0 gr. 30	0	0
3	0 gr. 60	0	0
4	1 gr.	0	0
5	1 gr.	15 mgr.	1,5
6			
7	On cesse		
8	les injections		
9			
10	1 gr.	0	0
11	1 gr.	0	0

12	1 gr.	138 mgr.	13,8
13	1 gr.	197 mgr.	19,7
14	On cesse les injections		
15	0 gr.	0	0

Comme le rappelait récemment GIROND, un sujet normal élimine de 10 à 80 % de l'acide ascorbique absorbé. Ainsi notre malade s'est révélé une carence en vitamines C.

CONCLUSIONS

1. Le mélanosarcome du foie est rarement primitif, toujours secondaire à une tumeur mélanique de la peau et surtout de la choroïde.

2. L'apparition des métastases est tardive.

3. La tumeur mélanique se présente sous forme infiltrée ou nodulaire.

4. Le diagnostic clinique de mélanosarcome du foie est un diagnostic d'une tumeur secondaire du foie plus mélanurie.

5. La mélanurie, survenant quelque temps après un mélanome cutané ou oculaire, indique d'une façon certaine la généralisation. Elle est due non à l'élimination du pigment en nature, mais à des substances modifiées, mélanogènes. Ces substances dérivent du pigment mélanique, dont elles ont toutes les propriétés chimiques ; elles subissent dans l'économie une réduction qui les rend incolores. Éliminées, elles reprennent au contact de l'air ou des oxydants, les caractères de la mélanine.

7. La durée de la mélanose hépatique est extrêmement courte, de quelques mois.

8. Le pronostic est fatal. Après l'ablation d'un mélanome oculaire, la métastase hépatique peut encore se produire plusieurs années après la guérison apparente.

9. La destruction massive de l'acide ascorbique au cours d'un mélano-sarcome du foie, démontrée dans notre cas par l'absence complète de l'ascorbicurie qui persiste même après l'ingestion des doses considérables de l'acide ascorbique, paraît démontrer l'importance de ce facteur dans des oxydo-réductions intenses dont la mélanurie est le dernier terme. Et cette importance est d'autant plus grande que la vitamine C joue non seulement un rôle énorme dans les processus pathologiques de pigmentation, mais semble avoir une influence sur le mode évolutif des tumeurs cancéreuses.

Vu : *Le Doyen,*
TIFFENEAU

Vu : *Le Président de la Thèse,*
VILLARET

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
ROUSSY

BIBLIOGRAPHIE

- ABDERHALDEN. — *Ferment fors hung*, 1934, t. 14, p. 367-368.
- ABDULKADIR-LUFTI. — Über des Melanosarcom der Leber. *Wien. med. Wochschr*, 26 juin, 87, 694-695, 1937.
- ARLOING (F.), MOREL (A.) et JOSSERAND (A.). — *J. Méd. de Lyon*, 1938, 7.
- ARMENTANO (L.). — *Z. Klin. Med.*, 1936, 129, 685-692.
- AZIZ. — Le cancer choroidien généralisé au foie. *Thèse Lyon*. 1921-1922.
- BERTRAND (G.). — *C. R. Ac. Sc.*, 1896, 132, p. 1215.
- BEZSSONOFF (N.). — *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1934, 6, 220.
- BLOCH. — *Das Pigment*, Springer, éd, Berlin, 1926.
- BRICOURT (C.). — Sarcome mélanique du foie dû à un sarcome de l'œil. *Bull. et Mém. Soc. Anat. de Paris*, 1910, LXXXV, 120-122.
- DUMITRESCO, MANTE, DULUGEA. — *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 24 avril 1931, n° 4.
- GIROUD et LEBLOND. — *La Presse Médicale*, 1935, n° 54.
- HANOT et GILBERT. — Etude sur les mélanomes du foie. 1888.
- HARRIS, RAY et WARD. — *Biochem. Jour.*, 1933, 27, 2011.
- HOPKINS et MORGAN. — Some relations between ascorbic acid and glutathione. *Bioch. Journ.*, 30, 1936, p. 1446.
- LAEDERICH, WORMS, PAYET et MENTZER. — *Ex. Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 54, 133-41, 21 janvier 1938.
- LAYANI, RAVINA, DOMART et ORENSTEIN. — *Soc. Méd. Hôpit.*, 1935.
- MENTZER. — *C. R. de la Soc. de Biol.*, t. CXXXV, 1937, p. 330.
- MENTZER et VIALARD-GODOU. — *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1937, 19, 707.
- MEUNIER. — L'acide ascorbique. *Les Annales de fermentation*, t. III, 1937, p. 157.

- MORAWITZ. — *Klin. Woch.*, 1934, 324.
- MOURIQUAND et DAUVERGNE. — *La Presse Médicale*, 9 juillet 1938, n° 55.
- MULLER (M. K.). — *Bull. Soc. belge d'Ophtal.*, n° 69, 69-70, 1934.
- OPPENHEIMER. — *Die Fermente*, 1926, Leipzig, p. 1789.
- RANDOIN (L.). — Le glutathion, son importance physiologique. *Bull. Soc. Scient. d'Hyg. aliment.*, 15, 245-9, 1927.
- RANDOIN (L.) et MAZOUÉ (H.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1936, 122, 1184.
- RANDOIN (L.) et MICHAUX. — *C. R. Acad. Sc.*, 1925, 181, 1179.
- ROPSHAW (H. Y.). — *Americ. Journ. of Physiology*, 1933, 103, p. 535.
- SCHADE (H. A.). — *Klin. Wochenschr.*, 14-60-61, jan. 12, 1935.
- SCHROEDER (H.). — *Klin. Wochenschr.*, 1935, I, 484-487.
- STEPP (W.) et SCHROEDER (H.). — Relation to metabolism of carcinoma tissue. *Zeit. j. d. ges. exper. Med.*, 98, 611-22, 1936.
- SZENT-GYÖRGYI. — *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1938.
- TOLEDO y HERRARTE. — *Thèse de Paris*, 1893-94, n° 402.
- WOODHOUSE (D. L.). — *Biochem. Jour.*, 28, 1974-76, 1934.
- WRIGHT et MAC LENATHAN. — *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 1938, 38, 55.

Imprimé par R. BUSSIÈRE
à Saint-Amand (Cher), France. — 8-6-1939.
